

TITLE: Concrete composition

INVENTORS: Yoshida, Koichi; Ninomiya, Hiroshi; Sato, Fumihiro;
Ishii, Yasuo; Fujii, Yuichi

LANGUAGE: Japanese

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 54067038	B4	19790530	JP 1977-131529	19771104 <--

ABSTRACT

Compositions for the treatment of peptic ulcer were prepd. contg. alkali metal salts of polyacrylic acid and oils. Thus, coarse granules of polyacrylic acid Na salt (I) [9003-04-7] (molecular weight approximately 3,700,000, 16-60 mesh) was pulverized and sifted with a 150 mesh screen. This fine powder (250 parts) was dispersed in an oily mixture containing 20 parts glycerin stearate and refined sesame oil. The resulting dispersion was then incorporated into a soft capsule base consisting of gelatin 250, glycerin 75, TiO₂ 2, p-HOC₆H₄CO₂Me 1.8, p-HOC₆H₄CO₂Pr 0.2 parts. The final capsule contained 250 mg I. This composition inhibited 95.9% peptic ulcer in rats at 500 mg/kg.

First Hit

L15: Entry 1 of 2

File: JPAB

May 30, 1979

PUB-NO: JP354067038A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 54067038 A

TITLE: REMEDY FOR PEPTIC ULCER

PUBN-DATE: May 30, 1979

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

YOSHIDA, KOICHI

NINOMIYA, HIROSHI

SATO, FUMIHIRO

ISHII, YASUO

FUJII, YUICHI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NIPPON KAYAKU CO LTD

APPL-NO: JP52131529

APPL-DATE: November 4, 1977

INT-CL (IPC): A61K 31/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To prepare a remedy for peptic ulcer, which melts uniformly without forming undissolved lump, and is easy to take, by mixing powder of polyacrylic acid alkali metal salt with oils and fats.

CONSTITUTION: A remedy for peptic ulcer is prepared by mixing (A) 100 parts by weight of powder of sodium or potassium salt of polyacrylic acid having a molecular weight of 1,000,000~10,000,000, pref. 1,000,000~5,000,000, and a particle size to pass a sieve of 80 mesh, pref. to pass 150 mesh, with (B) \geq 80 parts, pref. 100~2,000 parts of oils and fats which are liquid at normal temperature (e.g. sesame oil) or melt by body heat (e.g. hydrogenated animal or vegetable oils).

COPYRIGHT: (C)1979, JPO&Japio

First Hit**End of Result Set**

L15: Entry 2 of 2

File: DWPI

May 30, 1979

DERWENT-ACC-NO: 1979-51394B

DERWENT-WEEK: 197928

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Peptic ulcer remedy - comprising alkali metal polyacrylate and oil or fat

PATENT-ASSIGNEE: NIPPON KAYAKU KK (NIPK)

PRIORITY-DATA: 1977JP-0131529 (November 4, 1977)

Search Selected

Search All

Clear

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> JP 54067038 A	May 30, 1979		000	
<input type="checkbox"/> JP 86000806 B	January 11, 1986		000	

INT-CL (IPC): A61K 31/78; A61K 47/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 54067038A

BASIC-ABSTRACT:

Remedy for peptic ulcer comprises alkali metal polyacrylate powder and oil and fat.

EXAMPLE

Sodium polyacrylate (PANA) crude granules (molecular wt. ca. 3700000, 16-60 mesh) was pulverized to give powder. The powder was passed through a 150 mesh sieve. The PANA powder (250 parts) was dispersed and suspended in oil comprising 20 parts of glycerine monostearate and 250 parts of purified sesame oil. Resultant suspension was covered with a soft capsule base comprising 250 parts of gelatin, 75 parts of glycerine, 2 parts of titanium oxide, 1.8 parts of methyl para-hydroxybenzoate and 0.2 parts of propyl para-hydroxybenzoate to give soft spherical capsules contg. 250 mg of PANA per capsule.

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 54067038A

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

DERWENT-CLASS: A14 A96 B04

CPI-CODES: A04-F04A; A12-V01; B04-B01B; B04-B01C; B04-C03B; B05-A01A; B12-E08;

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—67038

⑤Int. Cl.²
A 61 K 31/78

識別記号 ⑥日本分類
ACL 30 G 192.3
30 H 342

庁内整理番号 ④公開 昭和54年(1979)5月30日
6617—4C

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭消化性潰瘍治療剤

千葉県東葛飾郡浦安町当代島34

⑯特 願 昭52—131529

⑰発 明 者 石井靖男

⑱出 願 昭52(1977)11月4日

柏市千代田1—2—8

⑲発 明 者 吉田功一

同 藤井祐一

草加市弁天町320—69

与野市上落合1039

同 二宮宏

⑳出 願 人 日本化薬株式会社

狭山市水野791—31

東京都千代田区丸の内1丁目2
番1号

同 佐藤文弘

㉑代 理 人 弁理士 竹田和彦

明 細 書

1. 発明の名称

消化性潰瘍治療剤

2. 特許請求の範囲

ポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂と
からなる消化性潰瘍治療剤

3. 発明の詳細な説明

本発明はポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末
と油脂とからなる消化性潰瘍治療剤に関するもの
である。

ポリアクリル酸アルカリ金属塩が消化性潰瘍治
療薬として有用であることは例えば西独特許公開
明細書第2412090号により公知であるが、
この薬剤を単味でヒトに経口投与した場合、その
強い粘着性のため、粉末のままでは服用が困難で
ある。又服用後も胃内で所謂マコモと云われる塊
状となり、胃、十二指腸粘膜への十分な附着は期
待し難く無効に多量を投与せねばならない。従つ
てポリアクリル酸アルカリ金属塩を水に溶解させ

た状態で服用させるのが最も理想的であるが、本
剤が水に均一に溶解するには20時間以上を要す
るため実用的ではない。

一方ポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末を親
水性有機溶媒中で水と接触させ、得られる塊状物
を砕いてオコン顆粒状となし、これに常温におい
て固体の水溶性ポリエチレングリコール類もしく
はポリオキシエチレン誘導体、またはそれらと常
温固体の高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸エステル
との混合物でコーティングした水易溶性顆粒状ポリ
アクリル酸金属塩が公知である(特開昭50—
135251号公報参照)がこの顆粒は実用的な
効果を期待するためにはコーティング剤を主薬のポ
リアクリル酸アルカリ金属塩に対して20%以上
使用しなければならないため消化性潰瘍治療薬と
して用いることには難点がある。

そこで本発明者らはポリアクリル酸アルカリ金
属塩の物性を勘案して、消化性潰瘍治療薬として
の薬効が期待でき、服用が容易で、しかも製造可
能な製剤について鋭意検討した結果、ポリアクリ

ル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる製剤は、これを水の中に投入し、ゆるく攪拌すると急速に粘稠となり、ポリアクリル酸アルカリ金属塩が完全に均一に溶解することを見出した。又、ラットにシステアミン塩酸塩を投与する前に、本発明による製剤を投与すると無投与群に比して明瞭な抗十二指腸潰瘍効果のあることを見出した。

本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。すなわち本発明はポリアクリル酸アルカリ金属塩の粉末と油脂とからなる消化性潰瘍治療剤に関するものである。

本発明におけるポリアクリル酸アルカリ金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩などがあげられ、その分子量は100万～1000万、好ましくは100万～500万がよい。又、その粒度は80メッシュを通過するもの、好ましくは150メッシュを通過するものがよい。

本発明で使用する油脂は常温で液体、又は体温(37℃前後)で液体となるものならいずれもよく、常温で液体の油脂としては例えば、ゴ

油、ラッカセイ油、大豆油、オリーブ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヌカ油、ヤシ油、ケン油などの食用油や、合成の脂肪酸グリセリドがあげられ、又、体温で熔融する油脂として、水素添加動植物油、ウイテップゾール類(脂肪酸グリセリド、ダイナミックノーベル社製)ゴマ油とミツロウの混合物などがあげられる。

ポリアクリル酸アルカリ金属塩と油脂との混合割合は特に制限はないが実用上ポリアクリル酸アルカリ金属塩1に対し、油脂0.8以上、好ましくは1～2.0がよい。

本発明の消化性潰瘍治療剤を製造するには、まず粗粒状のポリアクリル酸アルカリ金属塩を粉碎、篩過し、ついでこの粉末を液体状の油脂の中に投入し、よく攪拌すればよい。この油脂には必要に応じて分散剤、増粘剤をあらかじめ加えておいてもよい。

本発明の消化性潰瘍治療剤はそのまま、あるいは水に溶解させ、ゾンデ等により胃に直接投与することもできるが通常は軟カプセルや硬カプセルに充填するか、又は油脂が常温で固体の場合は錠

坐剤、錠剤などのような一定の形にしたものを投与するのがよい。

次に本発明の消化性潰瘍治療剤の効果について実験例により説明する。

実験例1 水に対する溶解性

1) 試料の調製

(1) 平均分子量約340万のポリアクリル酸ナトリウム(以下「PANA」という。)32～80メッシュの細粒(対照品、試料A)

(2) 特開昭50-133251号記載の方法により、試料AのPANA97部を、加熱したポリエチレングリコール6000 3部に添加し、小型万能混合機(プラネタリーミキサー)で混合しながら冷却固化させ、得られた顆粒の集合塊を強制篩過整粒した20～65メッシュのポリエチレングリコール3%コーティング顆粒。(対照品、試料B)

(3) 試料AのPANAを粉碎し150メッシュを通過したPANA20部をゴマ油80部に加えよく攪拌して均一分散した本発明品(試料C)

(4) 試料CのPANA(150メッシュ通過品)

10部を40℃で熔融したウイテップゾールH15[®]90部に加え、よく攪拌して均一分散した後、坐剤用プラスチック製コンテナに入れ冷却し、砲弾形とした本発明品(試料D)

2) 実験方法

37℃の水1ℓに50 r.p.m.の速度で攪拌しながら全量が溶解したとき0.5%のPANA濃度になるように各試料を添加し、その回転速度で攪拌し溶解させた。溶解速度の測定は粘度を特性値とし、各時間毎に攪拌を止めて東京計器社製R型回転粘度計ロータ/2.スピンドルを試料溶液に挿入し、60 r.p.m.で測定した。

3) 実験結果

実験結果を図1に示す。この図からわかるように、500 c.p.になるのに試料Cでは入れた直後、試料Dでは約1.25分であるのに対し、対照試料Bでは6.8分を要した。試料Aでは30分後でもその粘度に達しない。又、900 c.p.になるのに試料Cでは2.2分、試料Dでは7.7分であるのに対し対照試料Bでは22.5分を要した。

以上のことから本発明品の溶解性は対照と比較し、非常にすぐれていることがわかる。

試料溶液を観察してみると、試料C、Dはママコの生成がなく、試料投入後すぐPANA粒子が存在しなくなるのに対し対照試料Aはママコが多量に生成し、又、対照試料Bはママコの生成は抑制されたもののPANA粒子が長時間存在していた。

本発明の試料の場合にママコの生成が抑制され溶解性が大幅に改善されたのは油脂がPANA粒子の周囲に存在することにより粒子同士の粘着が抑制され、微細なPANA粒子のまま溶解していくためと思われる。

なお本実験において150メッシュを通過したPANAを対照として使用しなかつた理由はこのものを水に投入した場合、大きなママコが生成し、実験の意味がないからである。

実験例2 ラットのシステアミン塩酸塩皮下注射による実験潰瘍に対する効果

1) 試料の調製

試料A、Bは、水20ml/Kgに対し125mg/Kg、250mg/Kgを加え急速に分散、攪拌し、経口用金属製ゾンデを用いてラットに投与した。

試料C～Fは予め水10ml/Kgをラットに投与した後、経口用金属製ゾンデを用いて投与した。PANAの投与量は125mg/Kg、250mg/Kg、500mg/Kgの3水準である。

3) 実験結果

実験結果は次表の通りである。

- (1) 実験例1で用いた試料A(試料A)
- (2) 実験例1で用いた試料B(試料B)
- (3) 実験例1で用いた試料CのPANA(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が5部対95部である本発明品(試料C)
- (4) 実験例1で用いた試料CのPANA(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が10部対90部である本発明品(試料D)
- (5) 実験例1で用いた試料C(試料E)
- (6) 実験例1で用いた試料CのPANA(150メッシュ通過品)とゴマ油の割合が40部対60部である本発明品(試料F)

2) 実験方法

日本チャールスリバーSD系雄性ラット(平均体重220g)を24時間絶食後、システアミン塩酸塩400mg/kgを皮下投与し、ただちに各試料を投与した。システアミン投与18時間後に屠殺し、実体顕微鏡(×10)下で十二指腸部潰瘍面積(mm²)を測定しUlcer Indexとした。

各試料の投与方法は、以下の通りである。

試料	試料内容	投与量 mg/Kg	ラット 数	Ulcer Index mm ² (注1)	抑制 効果 % (注2)
A	PANA細粒	125	20	17.9±2.8	13.1
		250	"	15.4±3.2	25.2
B	公知の方法による コーティング顆粒	125	"	16.1±2.7	21.8
		250	"	12.9±2.4	37.4
C	本発明品 PANA:ゴマ油=5:95	125	"	4.5±2.7	78.3
		250	"	4.4±2.2	78.5
		500	"	2.6±1.9	87.4
D	本発明品 PANA:ゴマ油=10:90	125	"	3.7±1.7	82.0
		250	"	4.2±2.3	79.5
		500	"	2.0±2.5	90.3
E	本発明品 PANA:ゴマ油=20:80	125	"	3.4±2.2	83.5
		250	"	4.0±1.8	80.6
		500	"	0.3±0.1	98.5
F	本発明品 PANA:ゴマ油=40:60	125	"	2.9±2.1	85.7
		250	"	0.8±0.6	95.9
		500	"	1.6±1.5	92.1
	PANA無投与群	0	40	20.6±2.5	-

注1 潰瘍面積を示す

注2 ±以下の数字は標準誤差を示す

上表から明らかなように、本発明の試料は公知の試料(A、B)に比してUlcer Index(mm²)、

抑制効果(%)の点で優れており格段の差がある。本発明品の投与群においては、潰瘍の発生の抑制を完全に行つたラットが最低数匹はおり、試料E 500mg投与群では、20匹中15匹ラットの潰瘍抑制が完全であつた群すらある。試料Aでは、マモコが形成され又試料Bでもマモコの形成は抑制されたもののPANA粒子の溶解が不十分なまま投与せざるを得なかつた。

一方、試料C、D、E、Fではマモコの形成が完全に阻止され投与後すぐ溶解する。このためにPANAが潰瘍に対して有効に作用するものと考えられる。

以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1

PANA粗粒(分子量約370万、16メッシュ〜60メッシュ)を粉碎して、粉末となし、これを150メッシュで篩過する。このPANA粉末250部をモノステアリン酸グリセリン20部及び精製ゴマ油250部よりなる油に分散懸濁させる。この懸濁液をゼラチン250部、グリセリ

ン75部、酸化チタン2部、パラオキシン安息香酸メチル1.8部、パラオキシン安息香酸プロピル0.2部よりなる軟カプセル基剤で覆い、1カプセル当りPANA250mgを含有する軟カプセル球とする。

ン75部、酸化チタン2部、パラオキシン安息香酸メチル1.8部、パラオキシン安息香酸プロピル0.2部よりなる軟カプセル基剤で覆い、1カプセル当りPANA250mgを含有する軟カプセル球とする。

実施例 2

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ〜篩過品)250部を、予めモノステアリン酸アルミニウム4部、精製ゴマ油246部より成る懸濁液をN₂ガス雰囲気中で130℃に加熱し、放冷して得た半透明のやや粘稠な油溶液に加えよく攪拌、分散する。次いでこれを実施例1の方法に準じて軟カプセル球とする。

実施例 3

実施例1に準じて作つたPANA・油懸濁液を硬カプセルに充填しゼラチン溶液でキャップとボディーをシールし硬カプセル剤とする。

実施例 4

実施例2に準じて作つたPANA・油懸濁液を硬カプセルに充填し実施例3の方法に準じて硬カ

プセル剤とする。

実施例 5

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ〜篩過品)500部を45℃加熱熔融したウイテツゾールS-55(水素添加トリグリセライド)500部に加え、攪拌し乍ら40℃迄放冷する。次いで^{全粒}丸型の型に入れ1ヶ当りPANA500mg^{2.5g}を含有する固型PANA分散油性製剤を得る。

実施例 6

実施例1と同様のPANA粉末(150メッシュ〜篩過品)20部をモノステアリン酸グリセリン2部、大豆油78部より成る油液に分散懸濁させる。この懸濁液をゼラチン250部、グリセリン75部、酸化チタン2部、パラオキシン安息香酸メチル1.8部、パラオキシン安息香酸プロピル0.2部よりなる軟カプセル基剤で覆い、1カプセル当りPANA125mgを含有する軟カプセル球とする。

4. 図面の簡単な説明

図1はPANA製剤の溶解曲線である。

AはPANA細粒(対照)、Bは公知のPAN

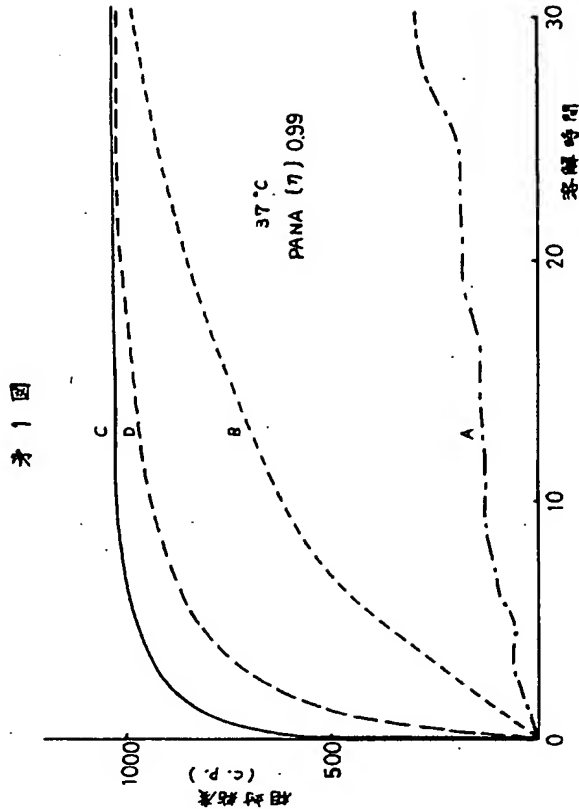
Aコーティング顆粒(対照)、CはPANAとゴマ油とからなる本発明品、DはPANAとウイテツゾールH15[®]とからなる本発明品を示す。

特許出願人 日本化薬株式会社

昭和53年12月19日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示
昭和52年特許願第151529号
2. 発明の名称
消化性潰瘍治療剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号
(408) 日本化薬株式会社
代表者 取締役社長 近藤 嗣三
4. 代理人
東京都千代田区丸の内一丁目2番1号
日本化薬株式会社内
(6126) 弁理士 竹田 和彦
5. 補正命令の日付 (自発)
6. 補正により増加する発明の数
なし
7. 補正の対象
明細書の「発明の詳細な説明」の欄
8. 補正の内容
別紙の通り



補正の内容

1. 明細書、2ページ、下から9行目の「参照）が」を「参照）が、」に訂正する。
2. 同、3ページ、1～2行の「製剤は、」を「製剤が、」に訂正する。
3. 同、同ページ、6行目の「投与すると」を「投与すると、」に訂正する。
4. 同、4ページ、6行目の「ノーベル社製）」を「ノーベル社製）、」に訂正する。
5. 同、同ページ、9行目の「制限はないが」を「制限はないが、」に訂正する。
6. 同、同ページ、下から7行目の「投入し、」を「投入して」に訂正する。
7. 同、同ページ、下から2行目の「できるが」を「できるが、」に訂正する。
8. 同、5ページ、初行の「一定の形にしたものを」を「一定の形のものにするかして」に訂正する。
9. 同、6ページ、2～3行の「分散した後、」を

「分散させた後、」に訂正する。

10. 同、同ページ、下から6行目の「なるのに」を「なるのが」に訂正する。
11. 同、同ページ、下から5行目の「125分」を「125分後」に訂正する。
12. 同、同ページ、下から3～2行の「なるのに、……である」を「なるのが試料Cでは2.2分後、試料Dでは2.7分後である」に訂正する。
13. 同、7ページ、1～2行の「比較し、」を「比較して」に訂正する。
14. 同、同ページ、5行目の「対し」を「対し、」に訂正する。
15. 同、同ページ、10行目の「改善されたのは」を「改善されたのは、」に訂正する。
16. 同、同ページ、下から6行目の「理由は」を「理由は、」に訂正する。
17. 同、8ページ、下から6行目の「絶食後、」を「絶食させ、」に訂正する。
18. 同、同ページ、下から5行目の「皮下投与し」を「皮下投与した後」に訂正する。

19 同、11ページ、2～12行の「本発明品の……考えられる。」を「すなわち、本発明品の投与群においては、潰瘍の発生の抑制が完全に行われたラットが最低数匹はおり、特に試料Eを500mg投与した群では20匹中15匹の潰瘍抑制が完全であつた。

試料ではママコが形成され、又試料Bではママコの形成は抑制されたもののPANA粒子の溶解が不十分であつたが、何れもそのまま投与せざるを得なかつた。一方、試料C、D、E、Fではママコの形成が完全に阻止され投与後すぐ溶解したために、PANAが潰瘍に対して有効に作用したものと考えられる。」に訂正する。

20 同、同ページ、下から5行目の「粉碎して、」を「粉碎して」に訂正する。

21 同、同ページ、下から3行目及び13ページ、下から10行目の「グリセリン」を「グリセリド」に訂正する。

22 同、12ページ、下から10～9行の「に加えてよく攪拌、分散する。」を「に加えて、よく攪

拌して分散させる。」に訂正する。

23 同、同ページ、下から5行目の「充填し」を「充填し、」に訂正する。

24 同、同ページ、下から4行目の「シールし」を「シールして」に訂正する。

25 同、13ページ、4行目の「500部を45℃」を「500部を、45℃に」に訂正する。

26 同、同ページ、5行目の「S-55」を「S55[®]」に訂正する。

27 同、同ページ、7行目の「型に入れ」を「型に入れ、」に訂正する。

以上